

Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses  
Berlin-Neukölln  
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. K. Holldack)  
und  
aus dem Institut für Haematologie der GSF, Assoziation mit  
EURATOM München  
(Leiter: Prof. Dr. W. Stich)

---

# **Die Einwirkung von Nicotinsäureamid auf menschliches Knochenmark in vitro**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde  
an den Medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Olaf Tesch  
aus Berlin

**1972**



Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses  
Berlin-Neukölln  
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. K. Holldack)  
und  
aus dem Institut für Haematologie der GSF, Assoziation mit  
EURATOM München  
(Leiter: Prof. Dr. W. Stich)

---

# **Die Einwirkung von Nicotinsäureamid auf menschliches Knochenmark in vitro**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde  
an den Medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Olaf Tesch  
aus Berlin

Referent : Professor Dr. med. Irene B o l l

Korreferent : Professor Dr. med. Horst B r ü c h e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche  
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 18. 2. 1972

Gewidmet  
meinem Vater, meiner Mutter



## INHALT

- I. Einleitung und Fragestellung
- II. Material und Methode
- III. Einzelergebnisse und Gesamtergebnis
- IV. Diskussion
- V. Zusammenfassung
- VI. Literatur

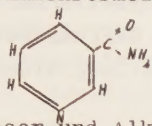


Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41553616\\_0119](https://archive.org/details/IA41553616_0119)

## I. Einleitung und Fragestellung

Nicotinsäureamid, auch Niacin genannt, ist ein Pyridin -3- carbonsäureamid, daß in der chemischen Zusammensetzung der Summenformel  $C_6H_6ON_2$  beziehungsweise der Strukturformel



entspricht. Das Molekulargewicht beträgt 122. Niacin ist

leicht löslich in Wasser und Alkohol, löslich in Aceton, schwerlöslich in Benzol und Äther. Der Schmelzpunkt liegt zwischen 128 und 131°C.

Diese chemische Substanz ist ein pellagraverhütendes Mittel und ein Wirkstoff des Vitamin-B-Komplexes. Darüberhinaus ist Nicotinsäureamid als prosthetische Gruppe in wasserstoffübertragenden Coenzymen enthalten, die vor allem für den Kohlenhydratstoffwechsel von Bedeutung sind, z. B. in der Codehydrogenase I (NAD) und Codehydrogenase II (NADP). Ferner hat es Bedeutung bei der Hämoglobinsynthese, und zwar beim Einbau des Eisens in das Porphyrinmolekül; bei Mangel an Nicotinsäureamid kommt es zu vermehrter Porphyrinausscheidung. Weiterhin bedarf der Organismus des Niacins zur normalen Eiweißverwertung; auch bestehen gewisse, im einzelnen noch ungeklärte Beziehungen zum Schwefelstoffwechsel. Schließlich ist Niacin in Gestalt der Codehydrogenase I am Dämmerungssehen, an der Inaktivierung der Sexualhormone in der Leber sowie an der Salzsäurebildung im Magen beteiligt.

Niacin wird in Kultur verwendet um Megaloblasten in vitro in Normoblasten umzuwandeln. Außerdem ist die Reifung zu Megalozyten durch Niacin beschleunigt (Astaldi und Baldini 1950).

In dieser Arbeit soll aufgezeigt werden, ob Nicotinsäureamid die Proliferation der menschlichen Knochenmarkszellen verändert.

Das soll untersucht werden an Knochenmarkkulturen des gleichen Markes mit und ohne Zusatz von Nicotinsäureamid (Benicot<sup>R</sup>), die über 24/48/72 Stunden gezüchtet worden sind.

Die Differentialzählung der nach PAPPENHEIM gefärbten Knochenmarkausstriche macht es möglich die Proliferation nach Veränderungen der Knochenmarkzellen unter den Kulturbedingungen zu beurteilen: Anhand von Reifungskurven und G/E-Indices die Reifung erythropoetischer und granulopoetischer Zellen in vitro; anhand von Mitoseindices und Reifungskurven die Regeneration, um die Fragestellung dieser Arbeit zu beantworten.

Das für diese Versuche benötigte Knochenmark ist durch Sternalpunktion von insgesamt 5 Patienten gewonnen worden. Zur Überlebenshaltung dieses menschlichen Knochenmarkes sind neben Originalausstrichen Koagululkulturen nach der von BOLL und FUCHS modifizierten CARELL'SCHEN Technik benutzt worden.

Die Originalpräparate, noch sofort am Krankenbett auf Objektträger von einem kleinen Teil des gewonnenen Sternalpunktates ausgestrichen, liefern uns, nach Fixierung und Pappenheimfärbung, neben den für die Klinik wichtigen diagnostischen Ergebnissen auch die Ausgangswerte zur Beurteilung der während der Bebrütung eintretenden Zellverschiebungen.

Das restliche Knochenmark wird umgehend ins Labor geschafft und dort in einem durch UV-Bestrahlung keimfrei gehaltenen Raum unter sterilen Bedingungen kultiviert. Das für die Präparataufbereitung notwendige Nativplasma des Patienten wird durch Sedimentation in silikonisierten Röhrchen gewonnen und anschließend mit Corhormon<sup>R</sup> und Hank'scher Lösung gut vermischt. Diese Mischung enthält 50% Nativplasma um zu gerinnen; Corhormon<sup>R</sup> ist als Wuchsstoff zu 10 bis 30%, Hank'sche Lösung zu ca. 40% enthalten.

Jeweils 1 Tropfen dieses Nährmediums, mit oder ohne Medikamentenzusatz, wird auf den Objektträger gebracht und bildet ein Koagulum, auf welches ein Knochenmarkbröckel aufgebracht und mit Serum bedeckt wird. Daraufhin wird unter sterilen Kautelen ein hohlgeschliffener Objektträger über den Tropfen gesetzt, mit Paraffin luftdicht verschlossen und im Brutschrank bei 37°C als hängender Tropfen bebrütet.

Nach 24/48/72 Stunden werden Kontrollkulturen und Medikamentenzusatzkulturen (50  $\mu$ /ml Niacin in den Kulturen) ausgestrichen und in gleicher Weise wie die Originalpräparate gefärbt.

Da jedoch die Zellen mit fortschreitender Bebrütungs-  
dauer immer empfindlicher werden, läßt es sich kaum  
vermeiden, daß ein Teil der Zellen dieser Kulturen beim  
Ausstreichen zu einem undifferenzierbaren Zellbrei  
zerquetscht werden.

Bei der mäanderförmigen Differentialzählung der Ausstriche  
werden die aufgelockerten Randgebiete bevorzugt, um mit  
größtmöglicher Genauigkeit die gut erhaltenen Zellen  
zu erkennen und in ihre Aktivitätsklassen einzuordnen.  
Es werden nach Möglichkeit etwa 2 000 Zellen pro Präparat  
gezählt.

Das Auszählergebnis umfaßt:

A) die rote Reihe, differenziert in:

- 1) Proerythroblast; PE
- 2) basophiler Erythroblast; bE
- 3) polychromatischer Erythroblast; pE
- 4) oxyphiler Erythroblast; oE
- 5) reifer Erythroblast; rE

B) die weiße Reihe, differenziert in:

- 1) Myeloblast; MB
- 2) Promyelocyt; PM
- 3) neutrophiler Myelocyt; MC
- 4) eosinophiler Myelocyt; eMC
- 5) basophiler Myelocyt; bMC
- 6) Metamyelocyt (neutrophiler jugendlicher Granulocyt); MM
- 7) stabkerniger Granulocyt; St
- 8) segmentkerniger Granulocyt; Seg
- 9) eosinophiler Granulocyt; eSeg
- 10) basophiler Granulocyt; bSeg

C) den Rest, differenziert in:

- 1) Promonocyt; PMo
- 2) Monocyt; Mo
- 3) Lymphocyt
- 4) Retikulumzelle
- 5) Plasmazelle
- 6) Megakaryocyt

Bei der Differenzierung wird weitgehend der Definition von  
ROHR sowie der von BOLL und BOLL u. MERSCH gefolgt.

Neben der Differenzierung der einzelnen Zellformen wird besonderer Wert auf die Abgrenzung der verschiedenen Mitosephasen gelegt. In der Erythropoese werden zu den teilungsfähigen Zellen sämtliche Zellklassen mit Ausnahme der reifen Erythroblasten gezählt; in der Granulopoese die Granuloblasten vom Myeloblasten bis zum Metamyelocyten.

Wir unterscheiden daraufhin folgende Teilungsphasen nach BOLL :

- 1) Prophase (P) : Kernmembran und die Nukleolen sind aufgelöst; die Chromosomen sind als dichte Fäden im festen Spirem mit hellen Zwischenräumen sichtbar.
- 2) Frühe Metaphase (f M) : Die Chromosomen liegen ungeordnet im lockeren Spirem über die Zellen verteilt.
- 3) Späte Metaphase (s M) : Das Stadium der Äquatorialplatte, die in der Aufsicht als Monaster mit sternförmig angeordneten Chromosomen erkennbar ist.
- 4) Anaphase (A) : Die Chromosomen sind in zwei Gruppen angeordnet und bilden einen Diaster.
- 5) Telophase (T) : Die Taillenbildung des Zelleibes ist erkennbar; die Chromosomen der Tochterzellen liegen in beiden Zellhälften als lockeres Dispirem.
- 6) Rekonstruktionsphase (R) : Zwischen beiden sich spiegelbildlich gleichenden Tochterzellen ist gelegentlich noch ein feiner Plasmafaden erkennbar; die Chromosomen jeder Zelle liegen in festem Dispirem. Kernmembran und Nukleolen sind noch nicht wieder ausgebildet.

Aus dem gewonnenen Zellmaterial (51 497 Zellen und 84 Mitosen) von 40 Kulturansätzen aus 5 verschiedenen Knochenmarkproben werden aufgestellt:

- 1) Reifungskurven, welche die prozentuale Verteilung der Zellformen graphisch darstellen.
- 2) Kariologische Kurven, welche die prozentuale Mitosephasenverteilung wiedergeben.
- 3) Tabellen der Mitose-Indices (Zahl der Mitosen pro Zahl teilungsfähiger Zellen in Promille ausgedrückt), getrennt für die Erythropoese und Granulopoese, sowie
- 4) das Verhältnis beider zueinander, der G/E-Index.

Darüberhinaus werden eine Mittelwertkurve und -tabelle für die soeben erwähnten Einzeldarstellungen angefertigt.

Die in den Fällen I - III notwendigen zusätzlichen Signifikanzberechnungen sind mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests nach PEARSON durchgeführt worden. Dieser Test gibt nach optischem Vergleich graphischer Darstellungen der differenzierten Zellformen die mathematisch einwandfreie Signifikanz (Unterschied, Bedeutung) in der Erythropoese und Granulopoese an. Es wird die Signifikanz von je 2 Zählreihen bestimmt, wobei folgende Bezeichnungen angewendet werden:

a=Zellzahl der Kulturen mit Benicot<sup>R</sup>-Zusatz

b=Zellzahl in den Kontrollkulturen

$E = \frac{a+b}{2}$  (Erwartungswert), wenn  $S_a = S_b$

Differiert die Summe der Zellzahlen der Reihe a von der Summe der Zellzahl der Reihe b erheblich, so wird der Erwartungswert folgendermaßen bestimmt:

$\frac{a + b}{\text{Summe a} + \text{Summe b}}$ , der dann mit  $S_a$  bzw.  $S_b$  multipliziert wird.

$\Delta$  = Differenz a - E (absoluter Wert)

$\chi^2 = \text{Summe der Einzelergebnisse } \frac{\Delta^2}{E}$

$\chi^2$  ist eine Maßzahl für die Übereinstimmung oder Nichtübereinstimmung der verglichenen Zahlenreihen. In den Tabellen werden  $\chi^2$  angegeben, sowie deren P-Werte (Probability=Wahrscheinlichkeit).

$P > 0,05\%$  : Die Differenz zwischen beiden Reihen ist zufallsbedingt.

$0,05 > P > 0,01\%$  : Die Zugehörigkeit beider Meßreihen zu derselben Grundgesamtheit ist zweifelhaft.

$0,01 > P > 0,0027\%$  : Die Differenz zwischen beiden Meßreihen ist statistisch einigermaßen gesichert.

$P < 0,0027\%$  : Die Differenz zwischen beiden Meßreihen ist statistisch gut gesichert.

Die graphischen Darstellungen erhalten die Abkürzungen:

Erythropoese : PE = Proerythroblast  
                  bE = basophiler Erythroblast  
                  pE = polychromatischer Erythroblast  
                  oE = oxiphiler Erythroblast  
                  rE = reifer Erythroblast

Granulopoese : MB = Myeloblast  
                  PM = Promyelocyt  
                  MC = Myelocyt  
                  eMC = eosinophiler Myelocyt  
                  MM = Metamyelocyt  
                  St = neutrophiler stabkerniger Granulocyt  
                  Seg = neutrophiler segmentkerniger Granulocyt  
                  eSeg = eosinophiler segmentkerniger Granulocyt

In den Reifungskurven und der kariologischen Kurve gelten nachstehende graphische Markierungen:

Kontrollkulturen : \_\_\_\_\_  
Kulturen mit Zusatz von Nicotinsäureamid : - - -

Erläuterung zu den nachfolgenden Diagrammen:

Abzisse : Kulturdauer in Stunden

Ordinate : Reifungsstufen der Erythropoese und Granulopoese ,  
                  jeweils in additiver Form aufgetragen.

Außerdem ist neben den Kurven der rote - Mitose - Index (rMI)  
und der weiße - Mitose - Index (wMI) , sowie das  
Zahlenverhältnis aller Zellen aus der Granulopoese zur  
Erythropoese (G/E-I) aufgetragen worden mit unterstehender  
Strichzeichenerklärung: — Kontrolle

---- Zusatz

### III. Einzelergebnisse und Gesamtergebnis

#### IIIa) Gliederung der Einzelergebnisse

- 1) Klinische Befunde und Labordaten
- 2) Befundung des Sternalpunktates
- 3) Graphische und mathematische Ergebnisse aus den Reifungskurven: a) Zellverteilung in der Erythropoese und Granulopoese  
b) Roter und weißer Mitose-Index (rMI und wMI)  
c) Zahlenverhältnis aller Zellen aus der Granulopoese zur Erythropoese (G/E-Index)
- 4) Tabelle der prozentualen Zellverteilung in Erythropoese und Granulopoese, sowie  $\chi^2$ -Test nach PEARSON auf Signifikanz (Unterschied) der Ergebnisse.

In die Untersuchung sind folgende Patienten aufgenommen worden:

|                 |           |          |   |
|-----------------|-----------|----------|---|
| <u>Fall I</u>   | : Br., H. | 73 Jahre | ♀ |
| <u>Fall II</u>  | : Na., M. | 73 Jahre | ♀ |
| <u>Fall III</u> | : Mi., F. | 75 Jahre | ♂ |
| <u>Fall IV</u>  | : Me., A. | 71 Jahre | ♂ |
| <u>Fall V</u>   | : St., W. | 73 Jahre | ♀ |

Fall I : Br., H.

geb.: 1. 2. 94

Aufnahmetag : 24. 4. 67

- 1) Seit einer Woche auftretende Schmerzen im Oberbauch und der Analgegend verbunden mit Übelkeit, allgemeiner Schwäche, schlechtem Appetit und erhöhter Temperatur.

Untersuchungsergebnisse: Blutbild vom 26.4.67

Ery : 2,63 Mill./mm<sup>3</sup>    Leuko : 2450/mm<sup>3</sup>  
Hb : 8,6 g%    Thrombo : 13000/mm<sup>3</sup>  
Hb/E- : 32 pg    BSG : 50/95

Meta : 6%

Stab : 15%

Seg : 46%

Lymph : 11%

Monos : 1%

(atypische mononucleäre Zellen)    AMZ : 21%

Klinische Diagnose: Septicämie mit Pancytopenie

Therapie bis zur Sternalpunktion: Decortilen<sup>R</sup>: 1Tbl/die (12 mg)

Paraxin<sup>R</sup>: 10 Mill.E.

Laevulose<sup>R</sup>; Trasylol<sup>R</sup>

Plötzlicher Exitus letalis am 29. 4. 67

Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

Krankheitsdauer seit gesicherter Diagnose: 9 Monate

- 2) Mikroskopischer Befund des Sternalmarkes vom 26. 4. 67:

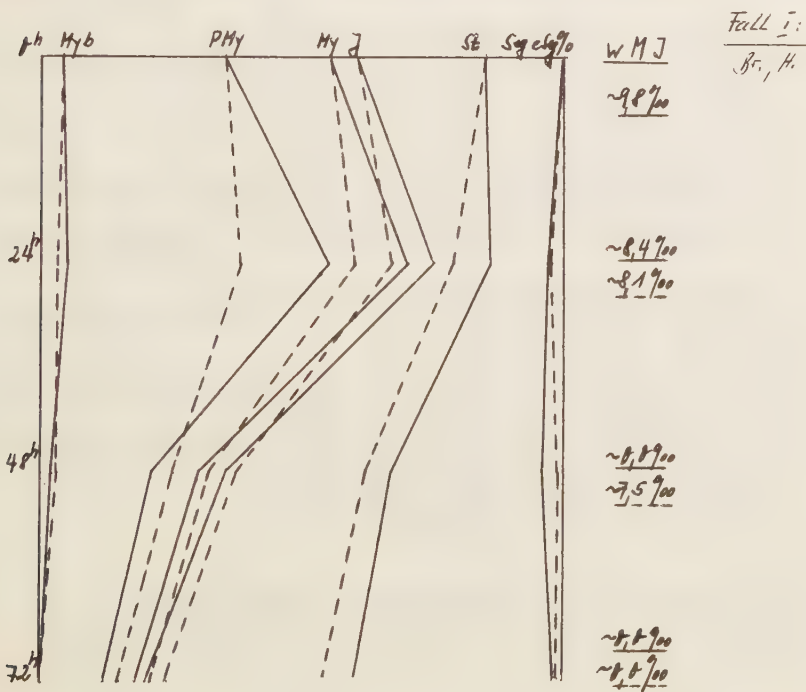
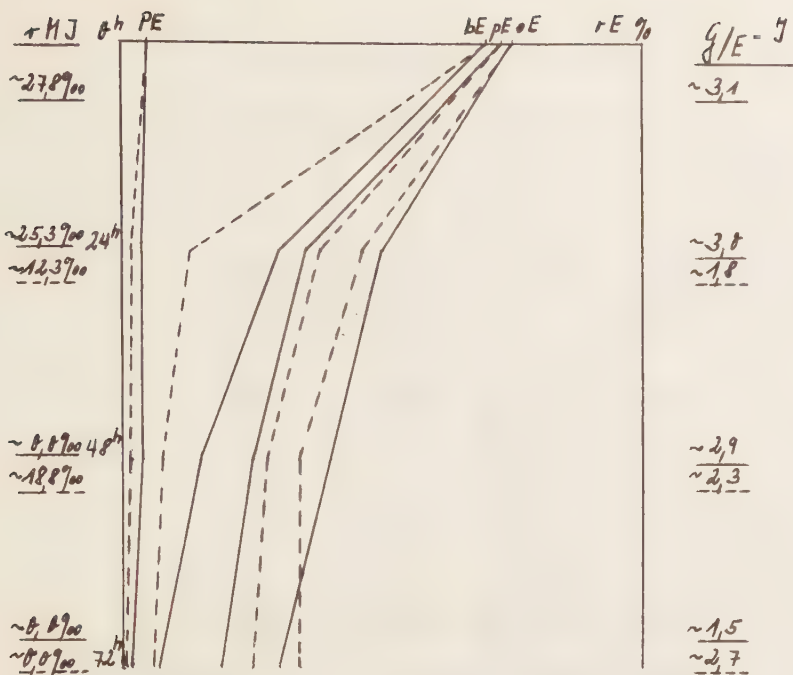
Zellreiches Mark. Große und kleine Retikulumzellen reichlich vorhanden. Die Erythropoese ist knapp vertreten.

Die weiße Reihe ist in allen Reifestufen vertreten, aber deutlich linksverschoben - vorwiegend promyelocytär.

Riesenmetamyelocyten; auffallend viele Monocyten und monocytäre Vorstufen deuten auf eine überstürzte Regeneration hin.

Wenig Mitosen.

Urteil: Zeichen guter Infektabwehr



# Fall I: Br., H.

## Prozentuale Zellverteilung der Erythropoese

|     | 8 <sup>h</sup> | 24 <sup>h</sup> | 24 <sup>h2</sup> | 48 <sup>h</sup> | 48 <sup>h2</sup> | 72 <sup>h</sup> | 72 <sup>h2</sup> |
|-----|----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| I E | 5              | 4               | 2                | 4               | 2                | 2               | 1                |
| h E | 65             | 26              | 11               | 11              | 6                | 5               | 5                |
| p E | 3              | 5               | 25               | 18              | 21               | 12              | 19               |
| o E | 2              | 15              | 8                | 15              | 6                | 11              | 9                |
| s E | 25             | 50              | 54               | 61              | 66               | 71              | 66               |
|     | 100            | 100             | 100              | 100             | 100              | 100             | 100              |

## Prozentuale Zellverteilung der Granulopoese

|       | 8 <sup>h</sup> | 24 <sup>h</sup> | 24 <sup>h2</sup> | 48 <sup>h</sup> | 48 <sup>h2</sup> | 72 <sup>h</sup> | 72 <sup>h2</sup> |
|-------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| M.B   | 4              | 5               | 3                | 2               | 3                | 0,00            | 0,01             |
| p M   | 31             | 51              | 35               | 19              | 22               | 12              | 15               |
| M C   | 20             | 15              | 22               | 9               | 7                | 6               | 6                |
| e M C | 0,00           | 0,00            | 0,00             | 0,00            | 0,00             | 0,00            | 0,00             |
| M M   | 5              | 5               | 7                | 5               | 5                | 2               | 3                |
| S E   | 25             | 11              | 12               | 32              | 25               | 41              | 31               |
| Sej   | 15             | 11              | 19               | 24              | 37               | 38              | 45               |
| eSej  | 0,00           | 3               | 2                | 4               | 1                | 2               | 1                |
|       | 100            | 100             | 100              | 100             | 100              | 100             | 100              |

## Werte der Signifikanzberechnung für die Reifungskurven der Erythropoese

|     | 24 <sup>h</sup> | 24 <sup>h2</sup> | 48 <sup>h</sup> | 48 <sup>h2</sup> | 72 <sup>h</sup> | 72 <sup>h2</sup> |                                                 |
|-----|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-------------------------------------------------|
| I E | 1,19            | 1,06             | 1,05            | 1,17             | 0,36            | 0,39             | $24^h: x^2_4 = 83,82/P \approx 10^{-10}$        |
| h E | 16,64           | 9,99             | 2,08            | 2,38             | 0,50            | 0,50             |                                                 |
| p E | 28,05           | 16,76            | 5,48            | 6,27             | 15,4            | 2,10             | $48^h: x^2_4 = 30,98/P \approx 3 \cdot 10^{-6}$ |
| o E | 5,54            | 3,37             | 5,56            | 6,28             | 0,17            | 0,21             |                                                 |
| s E | 0,36            | 0,22             | 0,38            | 0,41             | 0,11            | 0,16             | $72^h: x^2_4 = 5,00/P \approx 0,28$             |
|     | 52,38           | 31,44            | 14,47           | 16,51            | 2,14            | 2,86             |                                                 |

## Werte der Signifikanzberechnungen für die Reifungskurven der Granulopoese

|       | 24 <sup>h</sup> | 24 <sup>h2</sup> | 48 <sup>h</sup> | 48 <sup>h2</sup> | 72 <sup>h</sup> | 72 <sup>h2</sup> |                                         |
|-------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------------------------------|
| M.B   | 2,28            | 2,39             | 0,95            | 1,13             | 0,00            | 0,00             | $24^h: x^2_7 = 66,60/P < 10^{-10}$      |
| p M   | 11,86           | 12,14            | 0,88            | 1,12             | 0,92            | 0,30             |                                         |
| M C   | 6,15            | 6,32             | 0,84            | 1,20             | 0,50            | 0,50             | $48^h: x^2_7 = 34,94/P \approx 10^{-5}$ |
| e M C | 0,48            | 0,02             | 0,00            | 0,50             | 0,18            | 1,20             |                                         |
| M M   | 1,23            | 1,64             | 0,00            | 0,50             | 0,61            | 0,46             | $72^h: x^2_6 = 15,97/P \approx 0,015$   |
| S E   | 0,24            | 0,22             | 2,74            | 3,98             | 4,14            | 2,49             |                                         |
| Sej   | 7,31            | 9,62             | 3,63            | 4,68             | 1,79            | 1,24             |                                         |
| eSej  | 0,87            | 0,43             | 5,65            | 8,66             | 0,64            | 0,60             |                                         |
|       | 35,32           | 35,28            | 14,11           | 20,23            | 8,78            | 7,19             |                                         |

24<sup>h</sup>: Ergebnisse aus der 24-Stunden -Kontrollphase

24<sup>h2</sup>: Ergebnisse aus der 24-Stunden -Zusatzphase (Benicot<sup>R</sup>)

Fall II : Na., M.

geb.: 24.3.95

Aufnahmetag : 19.1.67

- 1) Seit Jahren verspürt die Patientin zunehmende Müdigkeit, hat Schwindelanfälle und ihr "Aussehen verschlechtert" sich.

Untersuchungsergebnisse: Blutbild vom 21. 4. 67

|               |                            |                  |                       |
|---------------|----------------------------|------------------|-----------------------|
| <u>Ery</u> :  | 3,23 Mill./mm <sup>3</sup> | <u>Leuko</u> :   | 5000/mm <sup>3</sup>  |
| <u>Hb</u> :   | 10,7 g%                    | <u>Thrombo</u> : | 52000/mm <sup>3</sup> |
| <u>Hb/e</u> : | 33 pg                      | <u>BSG</u> :     | 45/88                 |
|               | <u>Nbl</u> :               |                  | 1%                    |
|               | <u>Bas</u> :               |                  | 1%                    |
|               | <u>Mybl</u> :              |                  | 1%                    |
|               | <u>Prom</u> :              |                  | 2%                    |
|               | <u>Myc</u> :               |                  | 1%                    |
|               | <u>Meta</u> :              |                  | 1%                    |
|               | <u>Stab</u> :              |                  | 24%                   |
|               | <u>Seg</u> :               |                  | 37%                   |
|               | <u>Lymph</u> :             |                  | 27%                   |
|               | <u>Mono</u> :              |                  | 2%                    |
|               | <u>AMZ</u> :               |                  | 3%                    |

Klinische Diagnose: Panmyelopathie bis - phthise

Therapie bis zur Sternalpunktion: Birutan<sup>R</sup>; Ultracorten<sup>R</sup>: 50mg/die

Entlassung am 26. 4. 67 mit späterer Wiederaufnahme.

Krankheitsdauer seit gesicherter Diagnose: 2 Monate

- 2) Mikroskopischer Befund des Sternalmarkes vom 24. 4. 67:

Zellreiches Mark. Plasmazellen vorhanden. Lymphoide Retikulumzellen etwas vermehrt. Rote Reihe in allen Reifestufen weniger vertreten, aber linksverschoben. Die weiße Reihe ist in allen Reifestadien vorhanden und linksverschoben.

Mitosen vorhanden.

Urteil: Erythropoese weniger verschoben als früher; stark vermehrt. Granulopoese wenig linksverschoben, vorwiegend myelocytär. Die reifen Granulocyten sind gegenüber früher vermindert.





Fall III :

Mi., F.

geb.: 17.11.91

Aufnahmetag: 24. 1.67

- 1) Seit etwa 3 Jahren hat der Patient stetig sich steigende bohrende Kopfschmerzen im Bereich der rechten Schläfe, die bis hin zur Stirn ausstrahlen. Desgleichen treten Schmerzen beim Ausstrecken des linken Armes auf. Der Patient klagt allgemein über schlechten Schlaf, Unwohlsein und leicht erhöhte Temperatur.

Untersuchungsergebnisse: Blutbild vom 25. 1. 67

Ery : 3,87 Mill./mm<sup>3</sup> Leuko: 11900/mm<sup>3</sup>

Hb : 11,6 g% Thrombo: -

Hb/E : 30 pg BSG : 110/120

Bas: 1%

Stab: 1%

Seg: 84%

Lymph: 8%

Mono: 6%

Klinische Diagnose: Horton'sche Riesenzellenarteriitis  
(Art. temporalis)

Therapie bis zur Sternalpunktion: Paraxin<sup>R</sup>

Lonarid<sup>R</sup>

Entlassung am 11. 3. 67

Krankheitsdauer seit gesicherter Diagnose: ca. 1 Monat

- 2) Mikroskopischer Befund des Sternalmarkes vom 31. 1. 67:

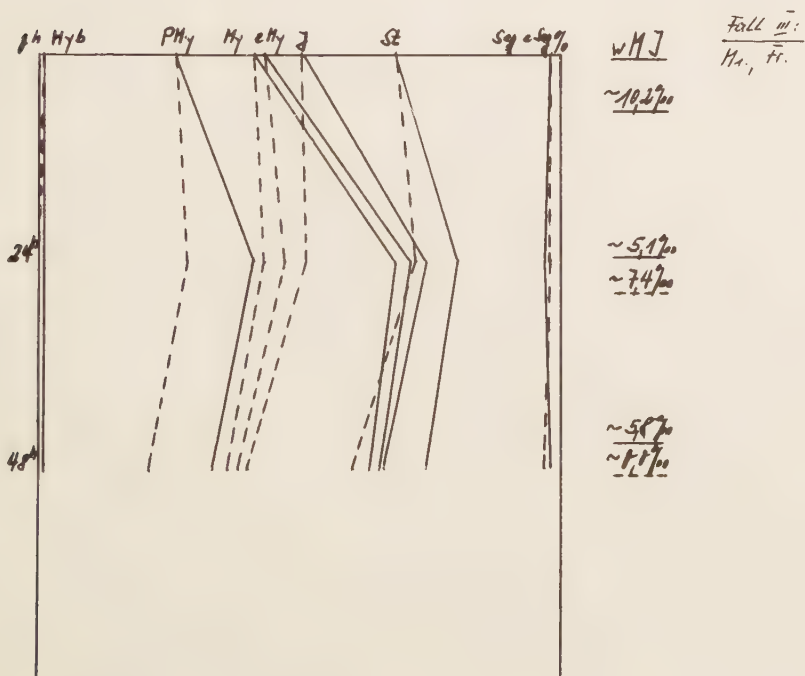
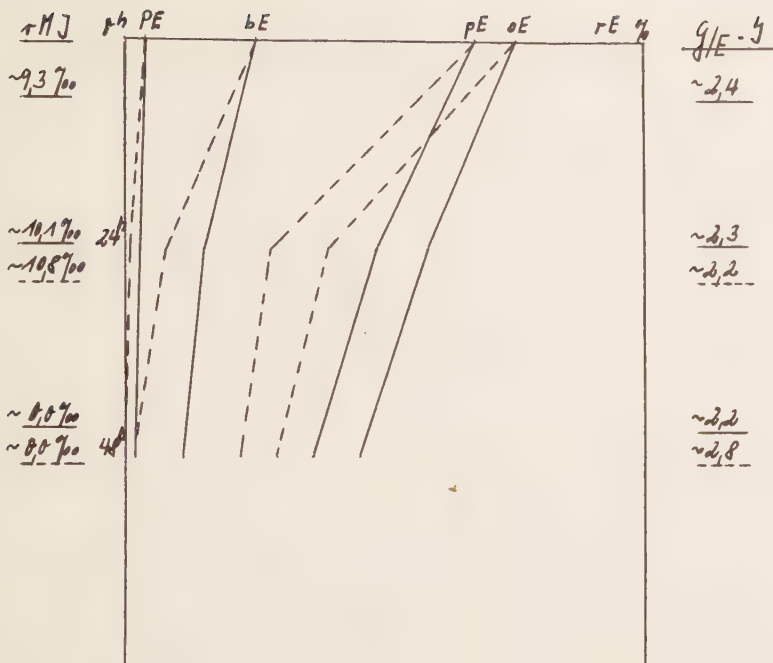
Teils zellreiches Mark, teils zellarmes Mark.

Die rote Reihe ist relativ vermehrt und gut ausgereift.

Die weiße Reihe ist in allen Reifestufen gut vertreten und etwas linksverschoben.

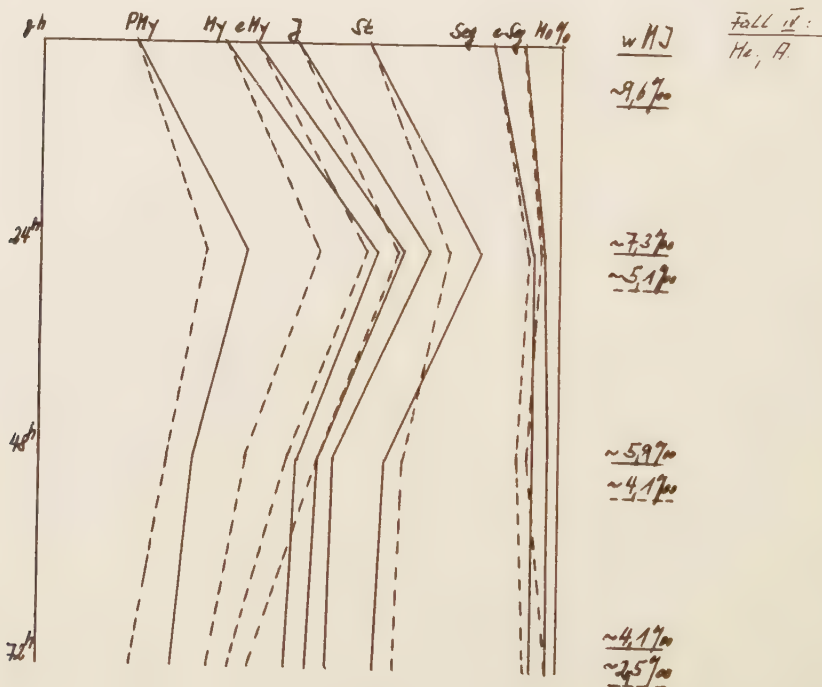
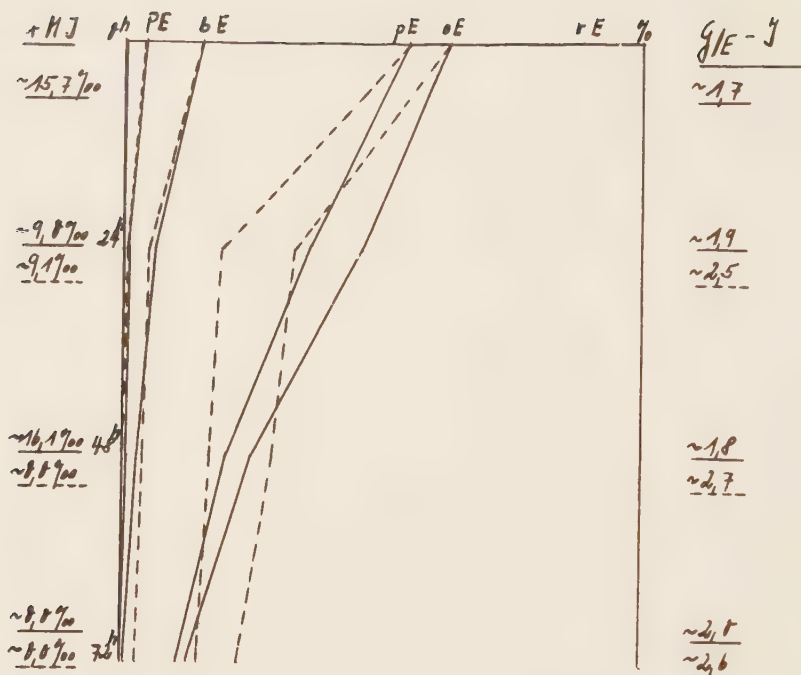
Mitosen sind vorhanden.

Urteil: Etwas vermehrte Erythropoese.









Fall IV : Me., A.

Prozentuale Zellverteilung der Erythropoese

|     | 2 <sup>h</sup> | 24 <sup>h</sup> | 24 <sup>h/2</sup> | 48 <sup>h</sup> | 48 <sup>h/2</sup> | 72 <sup>h</sup> | 72 <sup>h/2</sup> |
|-----|----------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| P E | 4              | 1               | 1                 | 1               | 0,05              | 0,05            | 0,05              |
| b E | 11             | 5               | 4                 | 2               | 4                 | 1               | 3                 |
| p E | 45             | 35              | 14                | 17              | 13                | 15              | 12                |
| o E | 8              | 15              | 14                | 5               | 12                | 2               | 8                 |
| t E | 37             | 54              | 67                | 75              | 71                | 87              | 77                |
|     | 105            | 105             | 105               | 105             | 105               | 100             | 105               |

Prozentuale Zellverteilung der Granulopoese

|       | 2 <sup>h</sup> | 24 <sup>h</sup> | 24 <sup>h/2</sup> | 48 <sup>h</sup> | 48 <sup>h/2</sup> | 72 <sup>h</sup> | 72 <sup>h/2</sup> |
|-------|----------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| P M   | 18             | 45              | 32                | 35              | 25                | 26              | 18                |
| M C   | 17             | 25              | 22                | 35              | 15                | 22              | 15                |
| e MC  | 6              | 5               | 9                 | 4               | 8                 | 4               | 4                 |
| p Mo  | -              | -               | -                 | -               | -                 | -               | 4                 |
| M H   | 8              | 5               | 6                 | 3               | 6                 | 4               | 6                 |
| S i   | 14             | 15              | 15                | 15              | 16                | 9               | 22                |
| Seg   | 24             | 15              | 15                | 28              | 22                | 35              | 25                |
| e Seg | 6              | 2               | 3                 | 3               | 2                 | 3               | 4                 |
| Mo    | 7              | 3               | 3                 | 2               | 6                 | 2               | 2                 |
|       | 105            | 105             | 105               | 105             | 105               | 105             | 105               |

Fall V :

St., W.

geb.: 3.6.93

Aufnahmetag: 23.4.67

- 1) Die Patientin ist nach einem epileptiformen Anfall in die Klinik eingewiesen worden.

Untersuchungsergebnisse: Blutbild vom 24. 4. 67

|               |                            |                  |                       |
|---------------|----------------------------|------------------|-----------------------|
| <u>Ery</u> :  | 4,86 Mill./mm <sup>3</sup> | <u>Leuko</u> :   | 19400/mm <sup>2</sup> |
| <u>Hb</u> :   | 14,8 g%                    | <u>Thrombo</u> : | -                     |
| <u>Hb/E</u> : | 31 pg                      | <u>BSG</u> :     | 16/41                 |
|               | <u>Seg</u> :               |                  | 33%                   |
|               | <u>Stab</u> :              |                  | 67%                   |

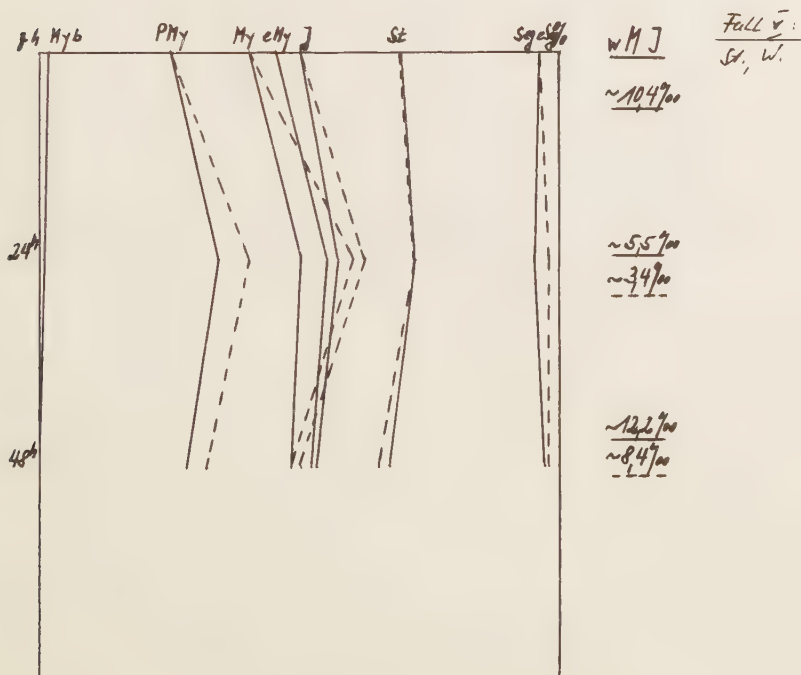
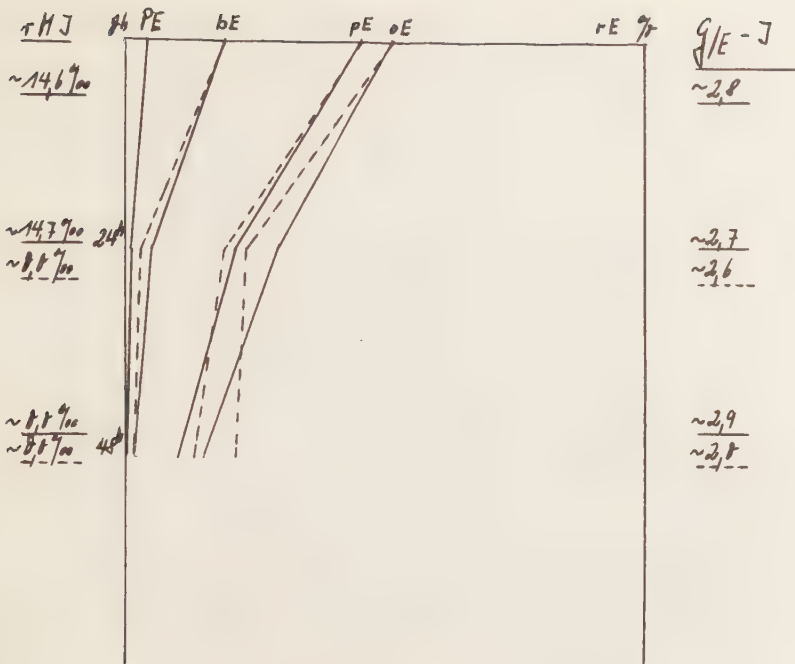
Klinische Diagnose: Zustand nach Apoplexie; hochgradige Cerebralsklerose.

Therapie bis zur Sternalpunktion: Digilong<sup>R</sup>: Tbl.0,1 mg/die  
Dihydroergotamintartrat:  
3 x 15 gutt/die  
Apydam<sup>R</sup>: 3 x 1/2 Tbl/die  
Lasix<sup>R</sup> : 1 Tbl./2.die

Verlegung am 12. 9. 67

Krankheitsdauer seit gesicherter Diagnose: 2 Tage

- 2) Mikroskopischer Befund des Sternalmarkes vom 22. 5. 67:  
Das Knochenmark ist zellarm. Es sind sehr viele Retikulumzellen vorhanden, während die Plasmazellen nicht vermehrt sind. Die Erythropoese ist relativ gut vertreten. Die Granulopoese ist in allen Reifestufen vorhanden, aber linksverschoben; die Eosinophilen sind vermehrt. Die Mitosen sind unauffällig.  
Urteil: Es besteht kein Anhalt für ein Plasmocytom.  
Reticuläre Reaktion.



Fall V : St., W.

Prozentuale Zellverteilung der Erythropoese

|     | $24^h$ | $24^{h/2}$ | $48^h$ | $48^{h/2}$ | $72^h$ | $72^{h/2}$ |
|-----|--------|------------|--------|------------|--------|------------|
| P E | 4      | 1          | 0,08   | 0,08       | 0,08   | -          |
| b E | 15     | 4          | 3      | 2          | 0,08   | 2          |
| p E | 26     | 16         | 16     | 8          | 13     | 8          |
| o E | 6      | 8          | 4      | 5          | 8      | 4          |
| r E | 49     | 71         | 77     | 85         | 79     | 86         |
|     | 100    | 100        | 100    | 100        | 100    | -          |

Prozentuale Zellverteilung der Granulopoese

|         | $24^h$ | $24^{h/2}$ | $48^h$ | $48^{h/2}$ | $72^h$ | $72^{h/2}$ |
|---------|--------|------------|--------|------------|--------|------------|
| M B     | 2      | 1          | 0,08   | 0,08       | 0,08   | -          |
| P H     | 23     | 33         | 48     | 28         | 32     | 26         |
| M C     | 15     | 16         | 20     | 16         | 16     | 11         |
| e M C   | 5      | 5          | 0,08   | 4          | 0,08   | 0,08       |
| M H     | 5      | 2          | 2      | 1          | 2      | 1          |
| S z     | 19     | 15         | 11     | 14         | 15     | 16         |
| S e g   | 27     | 23         | 26     | 38         | 33     | 34         |
| e S e g | 4      | 5          | 2      | 3          | 2      | 2          |
|         | 100    | 100        | 100    | 100        | 100    | -          |

### III b) Gliederung des Gesamtergebnisses

- A: Hinweise
- B: Erythropoese
- C: Granulopoese
- D: G/E - Index
- E: Mitose-Index
- F: Gesamttabellen

A) Aus den Einzelergebnissen aller 5 Patienten ist die Mittelwertkurve der Erythropoese und Granulopoese ermittelt und graphisch dargestellt worden (Seite 29). Da alle 5 Patienten ein relativ übereinstimmendes hämatologisches Erscheinungsbild - Panmyelopathie - aufweisen, ist in Bezug auf die Zusammenfassung ihrer Einzelergebnisse zu einem Gesamtergebnis nichts einzuwenden. Es gelten also auch weiterhin die gleichen Abkürzungen und Zeichenerklärungen wie bei den Einzelgraphiken und -ergebnissen.

Aus dem durch Sternalpunktion gewonnenen Knochenmark dieser 5 Patienten sind je ein Sofortausstrich und nach Kultivierung über 24/48/72 Stunden je ein Kontroll- und Zusatzausstrich angefertigt und gefärbt worden. Es haben jedoch nur aus den Fällen I/II und IV alle Präparate für die Zählung Verwendung finden können. In den Fällen III/V sind die Zellen in der 72-Stunden-Phase nicht mehr eindeutig zu differenzieren gewesen. Es ist zu erwähnen, daß in den Kulturen mit Zusatz - abgesehen von den erwähnten Fällen - keine degenerativen Veränderungen der Zellmorphologie vorgelegen haben.

B) Erythropoese

- 1) Kontrolle: Bei Betrachtung der Zellverteilung im Originalausstrich, d.h. der 0-Stunden-Phase, fällt der verhältnismäßig hohe Anteil von reifen Erythroblasten auf. Ansonsten jedoch liegt die prozentuale Zellverteilung innerhalb der von ROHR angegebenen Norm.
- 2a) Nach 24-stündiger Bebrütung zeichnet sich in den Kontrollkulturen eine Verminderung der Proerythroblasten / basophilen Erythroblasten/polychromatischen Erythroblasten bei gleichzeitiger weiterer Vermehrung der oxyphilen Erythroblasten und der reifen Erythroblasten ab. Dieses deutet ganz allgemein auf eine Ausreifung der teilungsfähigen Erythroblasten hin. Bis zu diesem Zeitpunkt liegt also eine gleichmäßige Ausdifferenzierung aller Zellklassen vor.
- 2b) Unter Zusatz von Benicot<sup>R</sup> in das 24-Stunden-Präparat zeigt sich eine weitere generelle Verminderung der Erythroblasten mit einer Ausnahme: der allgemeinen Vermehrung der reifen Erythroblasten.
- 3a) Die Kontrollausstriche von 48 und 72 Stunden erfahren eine weiterhin gleichmäßige Ausdifferenzierung und Ausreifung aller Zellklassen.
- 3b) Unter Zusatz von Benicot<sup>R</sup> sind nach 48 und 72 Stunden die polychromatischen Erythroblasten und oxyphilen Erythroblasten nicht nur absolut in der Zellkultur, sondern auch im Verhältnis zur Kontrollkultur vermehrt. Die basophilen Erythroblasten haben sich entsprechend verringert und die Proerythroblasten sind auf 0% zurückgegangen. Die reifen Erythroblasten sind aber auch signifikant vermindert, also ist die Reifung nach 72 Stunden weniger ausgeprägt als in der Kontrolle.

Die auch mathematisch ausgewerteten Fälle I/II/III zeigen das bis auf Kleinigkeiten identisch graphische Bild des Gesamtergebnisses. Sie geben in ihren mathematischen P-Werten für das Gesamtergebnis an, daß die Differenz zwischen den beiden Meßreihen (Erythropoese:Kontrolle und Versuch) gut gesichert ist.

c) Granulopoese

- 1) Kontrolle: Die graphische Wiedergabe der Mittelwerte aus dem Originalausstrich ,d.h. der 0-Stunden-Phase, zeigt infolge der allen Fällen gemeinsamen Diagnose der Panmyelopathie gegen die Normalfälle von BOLL einen erhöhten Promyelocyten - Anteil auf.
- 2a) In der 24-Stunden-Kontrollkultur ist eine für die Granulopoese hier typisch eindeutig starke Linksverschiebung festzustellen, die sich am deutlichsten in der Zunahme von Promyelocyten darstellt. Eine relative Verminderung weisen die reiferen Zellen auf.
- 2b) Unter Zugabe von Benicot<sup>R</sup> in das 24-Stunden-Präparat ist die soeben erwähnte Linksverschiebung nicht so stark ausgeprägt wie in der Kontrolle.
- 3a) Nach 48 und 72 Stunden in der Kontrolle läßt sich eine gleichmäßig harmonische Ausdifferenzierung aller Zellklassen, besonders deutlich an Promyelocyten und neutrophilen Myelocyten sowie auch Metamyelocyten, erkennen mit entsprechender Zunahme der segmentkernigen Granulocyten.
- 3b) Durch den Zusatz von Benicot<sup>R</sup> bei 48 und 72 Stunden wird die absolute Zellzahl der teilungsfähigen Zellen weiter vermindert und die der übrigen erhöht oder zumindest beibehalten.

Die graphischen Darstellungen der Fälle I-III, welche auch mit einer mathematischen Signifikanzberechnung versehen worden sind, zeigen schlechthin die Tendenz der Mittelwertkurve, so daß man aufgrund der P-Werte auch für die Gesamtgranulopoese eine mathematisch gesicherte Differenz zwischen beiden Meßreihen der Granulopoese annehmen kann.

D) Der G/E-Index

Das Zahlenverhältnis der weißen zur roten Reihe wird durch den G/E-Index ausgedrückt. Er liegt im Originalausstrich mit 2,2 etwas unter dem Bereich der von BOLL angegebenen Norm und ändert sich in den 24/48/72-Stunden-Kontrollen im Gegensatz zu den anderen Erkrankungen (9) nur unwesentlich. Die Mittelwerte der G/E-Indices zeigen praktisch keine Unterschiede mit und ohne Nicotinsäureamidzusatz.

E) Der Mitose-Index

Betrachtet man zunächst die Mitose-Indices der roten Reihe, so erkennt man eine kontinuierliche Abnahme der Kontrollkultur-Mitose-Indices gegenüber dem Original. Unter Zusatz von Benicot<sup>R</sup> weicht der rote Mitose-Index nur in der 24-Stunden-Phase ab und bleibt unter dem dazugehörigen Kontrollwert.

Der Mitoseindex des Originalausstriches in der weißen Reihe ist gegenüber dem der Erythropoese deutlich vermindert und nimmt wie derjenige der roten Reihe in den folgenden Kontrollkulturen stetig ab.

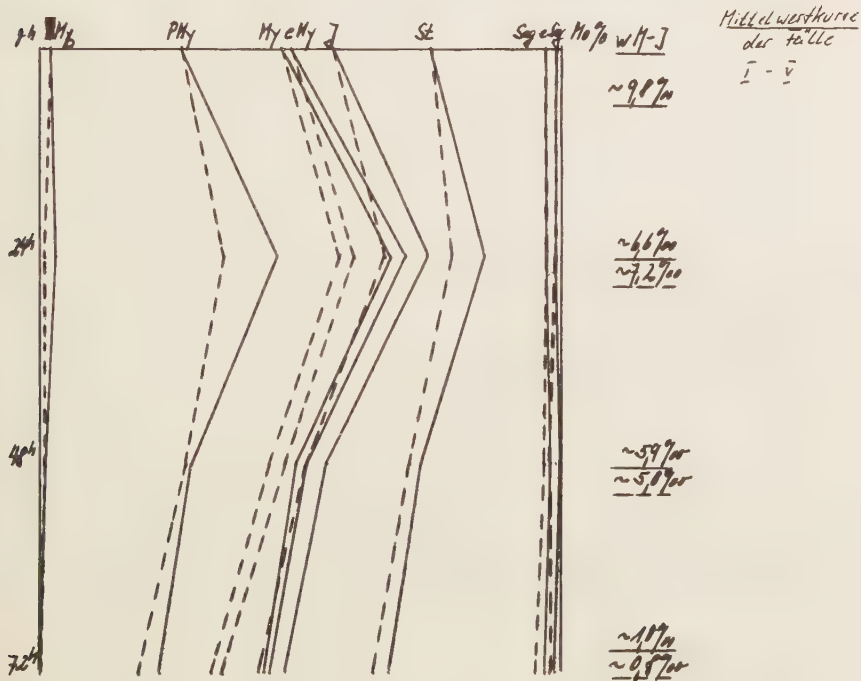
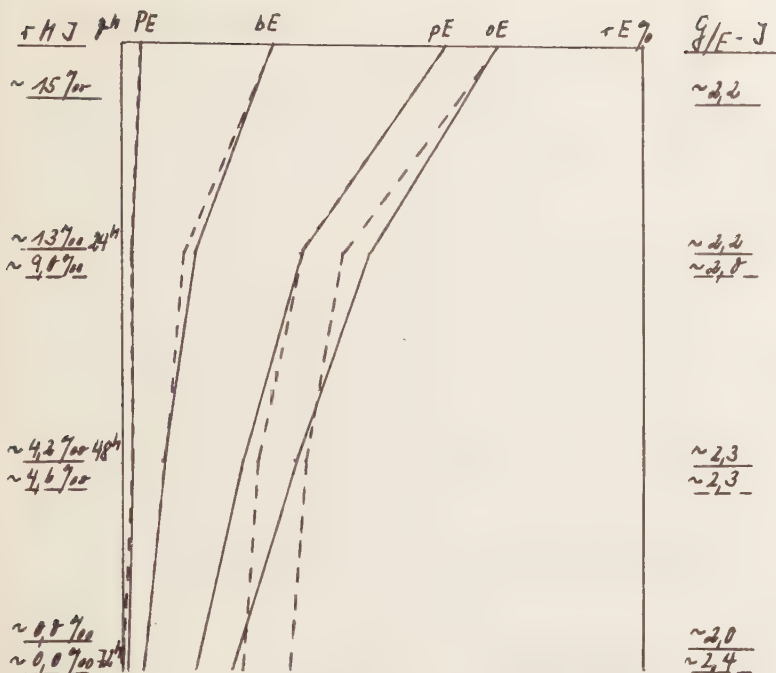
Unter Zusatz von Benicot<sup>R</sup> sind die Mitose-Index-Werte nicht von den Kontrollwerten unterschieden.

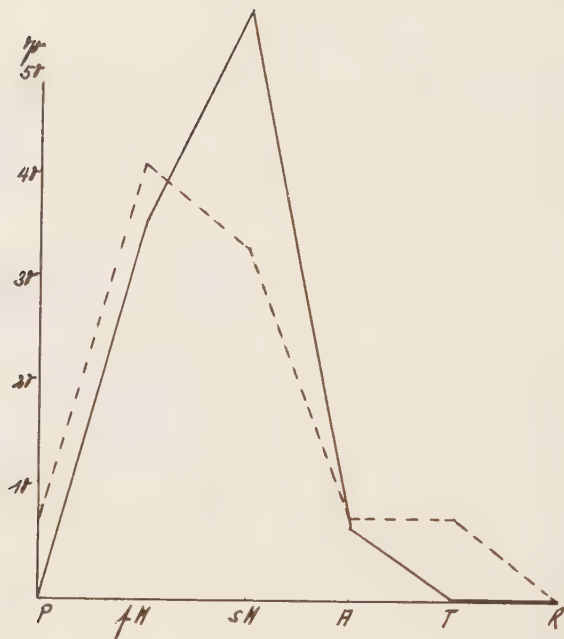
F) Caryologische Kurven

Die caryologischen Kurven mit Benicot<sup>R</sup> weichen nicht sicher von denen ohne ab, da die Mitosezahlen relativ gering sind.

|                      |              |                       |
|----------------------|--------------|-----------------------|
| <u>Zählergebnis:</u> | Erythropoese | Kontrolle: 14 Mitosen |
|                      |              | Zusatz : 12 Mitosen   |

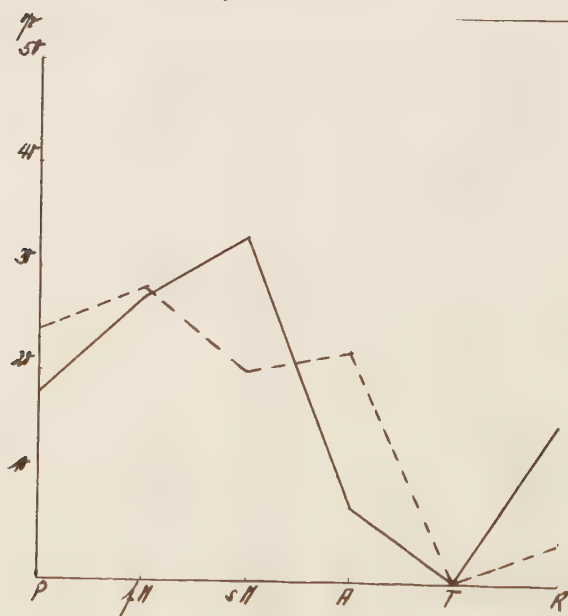
|  |              |                       |
|--|--------------|-----------------------|
|  | Granulopoese | Kontrolle: 33 Mitosen |
|  |              | Zusatz : 25 Mitosen   |





### Erythroprese

Verteilung d.  
Mitosephasen  
d. teilungs-  
fähigen  
Zellen



### Granulopoese

#### IV. Diskussion

Das Thema, unter welchem diese Arbeit steht, lautet:  
hat Nicotinsäureamid, in der angewandten Konzentration,  
einen direkt stimulierenden Effekt auf die Proliferation  
von Erythropoese und Granulopoese menschlichen Knochenmarkes  
in vitro?

Zunächst ist noch die von uns angewendete Dosis von 50  $\gamma$ /ml  
Nicotinsäureamid, in der Form des Handelspräparates  
Benicot<sup>R</sup>, in die Überlegung mit einzubeziehen, nämlich

a) in Bezug auf die Präparate

b) in Bezug auf den Menschen und seine Blutmenge

wobei die Frage

nach der Toxizität und der entsprechenden Wirkung ,d.h.  
der Proliferation oder Hemmung gestellt ist.

Die angewendete Dosis von 50  $\gamma$ /ml Niacin in den Kulturen  
entspricht etwa 250 mg Niacin als therapeutischer Dosis.  
Bei sideroachrestischen Anämien werden 300 - 500 mg/<sub>die</sub>  
empfohlen.

Weiterhin stellt sich die Frage, was man unter dem Begriff  
Proliferation zu verstehen hat? Proliferation bedeutet im  
Knochenmark Reifung und Regeneration, wobei sich die  
Reifung anhand der Reifungskurven, die Regeneration anhand  
von Mitoseaktivitäten beurteilen läßt. Um eine eventuelle  
Proliferationsanregung durch Nicotinsäureamid nachweisen  
zu können, erscheint es notwendig, die einzelnen Komponenten  
dieser Proliferation, nämlich Reifung (I) und Regeneration (II)  
gesondert zu betrachten.

Bevor wir uns jedoch diesem Thema zuwenden, muß noch geklärt  
werden inwieweit Corrhormon<sup>R</sup> als Mediumzusatz während der  
Bebrütungszeit wirkt, d.h. ob es eine Verschiebung der  
Zellzusammensetzung verursacht und die Proliferation anregt.  
Dazu ist folgendes zu sagen: sobald der Transplantationsschock  
überwunden ist setzt die Proliferation ein, wobei diese  
Schockwirkung in der Granulopoese schon nach 6 Stunden  
nachläßt. Die Zusammensetzung des Knochenmarkes in der Kultur  
wird dann nur noch von Reifung ,Teilung und Zelltod der vom  
Mutterboden getrennten Zellen bestimmt. BOLL und FUCHS  
haben bewiesen, daß die Zellverteilung innerhalb der uns  
interessierenden ersten 3 Tage nicht wesentlich vom

Kulturmedium beeinflusst wird.

Über die Wirkung auf die Reifung der Knochenmarkzellen gibt uns

- I) die Reifungskurve und der G/E-Index, über die Wirkung auf
- II) die Regeneration dieser Zellen der Mitose-Index und die caryologische Kurve Auskunft.

ad I) In den Kulturen ohne Zusatz bleibt bei diesen Panmyelopathien der G/E-Index praktisch gleich, steigt also nicht wie bei den Normalfällen BOLL's an, was bedeutet, daß sich die Erythropoese nicht durch Ausreifung zu Erythrozyten vermindert. Die Ausreifung innerhalb der Erythropoese ist aber nach der Reifungskurve ausgiebig.

Durch Zusatz von Niacin wird die Reifung der Erythroblasten nach 24 Stunden in vitro signifikant beschleunigt, der G/E-Index aber nicht verändert.

Die Granulopoese weist trotz anfänglicher Linksverschiebung den typischen Kurvenverlauf auf: nach 24 Stunden vermehren sich die teilungsfähigen Zellen. Später tritt eine zunehmende Rechtsverschiebung auf, die wir mit BOLL (3) als Zeichen der Reifung werten.

Durch den Niacinzusatz wird die Vermehrung teilungsfähiger Zellen nach 24 Stunden abgeschwächt. Die spätere Reifung ist unverändert stark. Der Wachstumsschub zu Beginn der Kultivierung wird also gebremst.

ad II) Die Zellregeneration durch Mitoseaktivitäten zeigt kaum beweisende Ergebnisse. Ausschlaggebend für diese Aussage sind die in den Präparaten nicht in genügender Anzahl vorhandenen Mitosen, d.h. die geringe Mitosezahl läßt keine beweisenden Schlüsse zu und würde in den Bereich der Vermutungen fallen.

Auch die caryologischen Kurven zeigen bei kleiner Mitosezahl keine sicheren Abweichungen unter Niacineinfluß.

Ziehen wir aus diesen Parametern Schlüsse auf den Einfluß von 50  $\mu$ /ml Nicotinsäureamid auf die Proliferation der Erythropoese bei Panmyelopathien, so

ist bei unveränderter Regeneration eine anfangs beschleunigte Ausreifung festzustellen, aber mit Störung der Entkernung, denn die reifen Erythroblasten vermehren sich und der G/E-Index wird nicht erhöht.

In der Granulopoese wird die relative Vermehrung der teilungsfähigen Zellen am Anfang der Kultur gebremst, obgleich die Regeneration nach 24 Stunden schon nicht mehr beeinflusst und die spätere Reifung nicht behindert sind. Vielleicht ist die nach 24 Stunden vorhandene Linksverschiebung auf eine Stabilisierung der reifen Segmentkernigen zurückzuführen.

Innerhalb der beobachteten 3 Tage wird also die Proliferation der Panmyelopathien durch Niacin in therapeutischer Dosierung nicht überzeugend stimuliert. Das könnte dem geringen therapeutischen Effekt entsprechen .

Insgesamt kann durch die angewandte Dosierung eine kurzfristige Reifungsbeschleunigung der Erythropoese und eine wahrscheinlich spätere Reifungsbeschleunigung der Granulopoese festgestellt werden.

## V. Zusammenfassung

Das durch Sternalpunktion gewonnene Knochenmark ist in Koagulunkulturen mit und ohne Zusatz von Nicotinsäureamid bei einer Dosierung von 50  $\mu$ /ml bebrütet worden.

Die nach 0/24/48/72 Stunden ausgestrichenen Präparate sind ausgezählt und dabei die Reifungsstadien von Zellen der verschiedenen Zellreihen (Erythropoese und Granulopoese) und deren Mitosephasen differenziert worden.

Die Ergebnisse sind in Tabellen und Reifungskurven dargestellt worden.

In allen 5 Knochenmarkproben von Panmyelopathien hat sich eine signifikante Reifungsbeschleunigung der Erythropoese mit Entkernungsstörungen ergeben.

In der Granulopoese ist durch Zusatz von Nicotinsäureamid (Benicot<sup>R</sup>) eine Hemmung der relativen Granuloblastenvermehrung nach 24 Stunden mit nachfolgender guter Ausreifung festgestellt worden.

Die Mitoseaktivität ist durch Nicotinsäureamideinfluß nicht nennenswert beeinflußt worden.

Zum Schluß der Arbeit möchte ich Frau Professor Dr. med. Irene Boll für die Überlassung des Themas und für die jederzeit bereitwillige Hilfestellung herzlich danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. H.J. Beelitz für die Überprüfung der Signifikanzberechnungen.

VI. Literatur

- 1) BEELITZ , H.J. : Aus "Der Mathematikunterricht" 3/60  
Ernst Klett Verlag, Stuttgart 1960
  
- 2) BENNINGHOFF/  
GOERTTLER : Lehrbuch der Anatomie des Menschen  
Band II  
Urban und Schwarzenberg, Berlin-München 1964
  
- 3) BOLL , I. : Granulocytopoese unter physiologischen  
und pathologischen Bedingungen.  
Springer Verlag, Heidelberg 1966
  
- 4) BOLL , I. : Morphologische Studien zum Verhalten von  
Knochenmarkszellen in vitro.  
I. Granuloblastenmitosen.  
Folia haemat. 3,58 (1958)
  
- 5) BOLL , I. : Morphologische Studien zum Verhalten von  
Knochenmarkszellen in vitro.  
II. Ausreifung eines Myelocyten zum  
Segmentkernigen.  
Folia haemat. 3,78 (1958)
  
- 6) BOLL , I. : Some Problems in Estimating Proliferative  
Kinetics of Granulocytopoiesis.  
Proc. 9<sup>th</sup> Congr.europ.Soc.Haemat.,  
Lisbon.,Seite 1518  
S. Karger, Basel-New York 1963
  
- 7) BOLL , I. und  
FUCHS , G. : Vereinfachtes Verfahren zur kurzfristigen  
Kultivierung von menschlichem Knochen-  
mark in vitro.  
Blut VII, 257 (1961)
  
- 8) BOLL , I. und  
MERSCH, G. : Morphologische Untersuchungen zur  
Proliferationskinetik der normalen und  
pathologischen Erythropoese in vitro.  
Blut XVII, 193 (1968)
  
- 9) BOLL , I. und  
MERSCH, G. : Morphologische Untersuchungen zur  
Proliferationskinetik der normalen und  
pathologischen Granulocytopoese in vitro.  
Blut XIX,257 (1969)

- 10) DOERR , W. : Spezielle pathologische Anatomie.  
Band I  
Springer Verlag, Heidelberg 1970
- 11) DOKUMENTA, GEIGY : Wissenschaftliche Tabellen.  
J.R. Geigy, Basel 1960
- 12) HEILMEYER, L. und : Handbuch der Inneren Medizin.  
BEGEMANN , H. Band II. , 4. Auflage.  
Springer Verlag, Heidelberg 1951
- 13) HEILMEYER, L. und : Handbuch der gesamten Hämatologie.  
BEGEMANN , H. Band I, II/2  
Urban und Schwarzenberg, Berlin-München 1959
- 14) MØLLER , K.O. : Pharmakologie.  
Schwabe & Co. Verlag, Basel-Stuttgart 1966
- 15) RAUEN , H.M. : Biochemisches Taschenbuch.  
Springer Verlag, Heidelberg 1964
- 16) RÖHLING , H. : Die Proliferationskinetik der  
Granulocytopoese am 1. Kulturtag  
bei "normalem" und megaloblastischem  
Knochenmark.  
Med.Diss. F.U.- Berlin 1969
- 17) ROHR , K. : Das menschliche Knochenmark.  
Thieme Verlag, Stuttgart 1960
- 18) WATZKA , M. : Kurzlehrbuch der Histologie und  
mikroskopischen Anatomie des Menschen.  
Schattauer Verlag, Stuttgart 1964

---

Studie im Rahmen der Assoziation Haematologie  
EURATOM - GSF, Nr. 031-64-1 BIAD.

### Lebenslauf

Am 30. Januar 1947 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Gerhard Tesch und seiner Ehefrau Brunhilde, geb. Kornatz, in Berlin geboren.

Besuch der Grundschule vom Jahre 1953 bis 1959; danach bis zum Abitur im Jahre 1966 des Diesterweg-Gymnasiums, ebenfalls in Berlin.

Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin zum Sommersemester 1966 im Fachbereich Zahnmedizin.

Erweiterung des Studiums um das Fach Allgemeinmedizin im Jahre 1968.

Physikum im März 1969 an der Freien Universität Berlin. Staatsexamen der Zahnmedizin im Januar 1972, ebenfalls an der Freien Universität Berlin.



